INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°21

BUSCA REALIZADA EM 1° DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

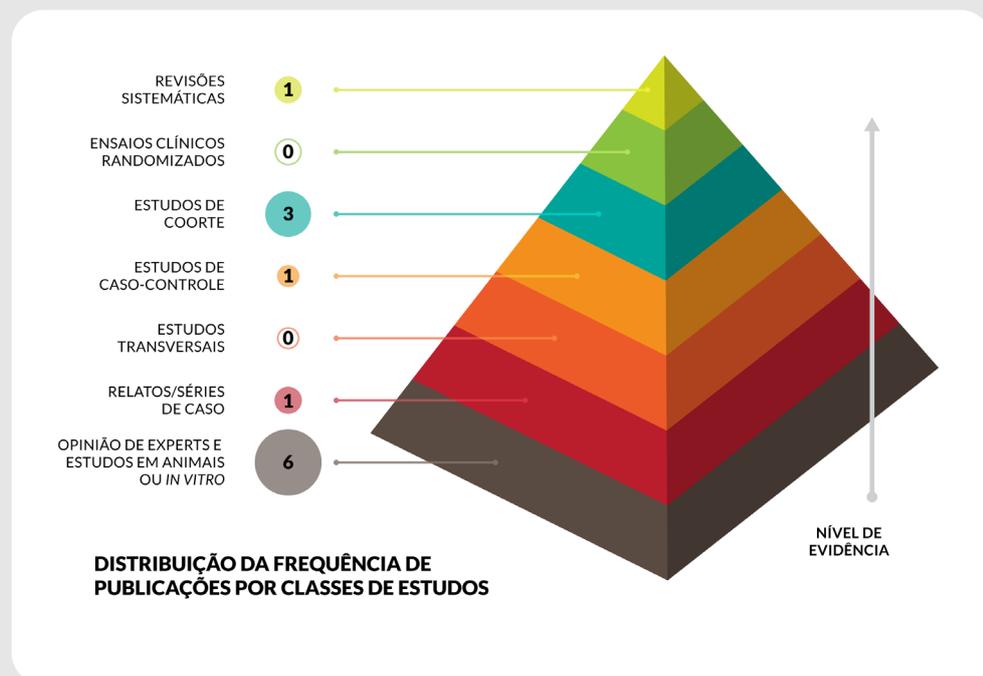
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS E 16 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

Remdesivir, hidroxicloroquina e cloroquina **3**
Revisão sistemática

Favipiravir **3**
Ensaio clínico não randomizado

Hidroxicloroquina, Azitromicina **4**
*Análise **post hoc** de ensaio clínico*

Plasma convalescente **5**
Coorte retrospectiva

Inibidor da enzima conversora (IECA) e bloqueador de receptor (BRA) de angiotensina **6**
Caso-controle

Ceftriaxona, Lopinavir/Ritonavir, Hidroxicloroquina + Azitromicina **7**
Relato de caso

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona **7**
Revisão narrativa

Plasma convalescente **8**
Revisão narrativa

Remdesivir **8**
Press Release

Vitamina d **9**
Revisão narrativa

Resiniferatoxina **10**
Revisão Narrativa

medicamentos diversos **11**
Revisão narrativa

Referências **12**

Apêndice 1: Protocolos de Ensaios Clínicos registrados em 01/05/2020 na Base ClinicalTrials.gov **14**

Apêndice 2: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp e informados em 22/04/2020 .... **16**

REMDESIVIR, HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ALEMANHA*

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o vírus SARS-CoV-2 e sobre o tratamento da COVID-19. Os autores discutem se algum medicamento aprovado ou sob investigação será o protagonista no controle da doença. São apresentadas a ação do Remdesivir, inibidor da replicação viral com eficácia demonstrada *in vivo* e *in vitro* contra vírus de RNA; bem como a ação da cloroquina e hidroxicloroquina, que demonstraram efeito imunomodulador contra o vírus SARS-CoV-2. Os autores concluem que a hidroxicloroquina é usada há 70 anos, tem baixo custo, é segura e, portanto, tem potencial contra a COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, o artigo não atendeu a nenhum critério para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas, considerado como baixa qualidade metodológica. A pergunta no formato PICO não foi incluída no artigo, os critérios de inclusão e exclusão dos artigos selecionados para revisão não estão claros, assim como os desenhos de estudos incluídos. Foram pesquisadas quatro grandes bases de dados, porém, a literatura cinza não foi incluída. Não foi informado se as análises dos artigos e extração das evidências foram realizadas por dois revisores. Os autores mencionaram o uso de termos MESH na busca, mas não informaram quais foram esses termos, além de não informar sobre o risco de viés ou confundimento nos estudos selecionados. Devida a falta de informações relevantes, não é possível compreender as razões para incluir apenas as três medicações mencionadas no artigo de revisão. Sobre o uso do Remdesivir foram incluídos três artigos, sobre cloroquina, 2 artigos e sobre hidroxicloroquina, 3 referências (para este último medicamento a referência mais recente é de 2005).

FAVIPIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Neste ensaio clínico aberto e não randomizado, os pesquisadores avaliaram a eficácia e a segurança do favipiravir (FPV) (via oral,1600 mg 2x/dia no 1º dia, seguido de 600 mg 2x/dia nos dias 2 a 14) em uma população de 35 pacientes com COVID-19 leve a moderada. O estudo usou como grupo controle uma população de 45 pacientes sob tratamento com lopinavir/ritonavir (KLT) (via oral,400mg/100mg 2x/dia, nos dias 1 a 14). Os desfechos de eficácia avaliados foram o tempo para depuração viral (traduzido pela presença de dois resultados de PCR negativos consecutivos, durante um intervalo de 24h), e a taxa de melhora da tomografia computadorizada de tórax, após 14º dia de tratamento. A segurança dos tratamentos foi avaliada por meio de questionário padronizado para eventos adversos, e por resultados de testes laboratoriais. Os autores declararam que as características demográficas e clínicas basais dos pacientes eram comparáveis entre os dois grupos. Todos os participantes do estudo terminaram a terapia e foram acompanhados por 14 dias após o início do tratamento. Os dados do estudo demonstram que o tempo para depuração viral no grupo do FPV foi menor do que no grupo do KLT (mediana 4 dias [IQR: 2,5-9] versus mediana 11 dias [IQR:

8-13], P<0,001). A taxa de melhora nas imagens do tórax também foi maior no grupo FPV, quando comparada à taxa do grupo controle (91,43% versus 62,22%, P = 0,004). Em relação à segurança, o número total de eventos adversos no grupo FPV (n=4; 11,43%), foi significativamente menor do que os 25 eventos adversos (55,56%) no grupo controle (P <0,001). Diante dos achados, os autores concluem que o FPV mostrou melhores respostas terapêuticas contra a COVID-19 em termos de progressão da doença e eliminação viral.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 09/09 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Estudo bem detalhado, com apresentação clara e organizada dos dados clínicos basais dos pacientes e da metodologia utilizada. A conclusão está coerente com os resultados do estudo. Como limitações, os próprios autores destacam que, por não se tratar de um ensaio clínico randomizado, paralelo e duplo-cego, estudos bem delineados e em larga escala são necessários para confirmar os resultados. Por fim, alertam que a relação entre a carga viral e o prognóstico clínico não foi bem esclarecida neste estudo, o que merece futuras investigações.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

ANÁLISE *POST HOC* DE ENSAIO CLÍNICO \ *CANADÁ*

Os autores trazem uma reanálise do primeiro estudo clínico, de Gautret (2020), com o uso de Hidroxicloroquina (HCQ) na COVID-19. As fragilidades deste estudo são elencadas pelos autores, dentre elas, uma diferença significativa de idade entre o grupo controle e o grupo tratamento, a qual não foi discutida e tampouco controlada. Além disso, o desenho do estudo limita a capacidade de discernir qualquer efeito de sinergismo entre a HCQ e a azitromicina (AZT) no curso da doença. A este grupo (HCQ + AZT) foi alocado um pequeno número (N=6) de pacientes e os critérios de inclusão não estavam claros. Os dados ainda são muito preliminares para recomendar a associação do uso da HCQ e AZT, e já se conhece o risco do prolongamento do intervalo QT. Sobre a análise de método, os autores descrevem que o grupo controle são pacientes que se recusaram a serem tratados com HCQ ou pacientes de outros centros que receberam somente tratamento de suporte e muitos não tinham resultados de teste diário para mensurar a carga viral. O estudo de Gautret (2020) descreveu que houve muitos testes com resultados falso negativo pela técnica de RT-qPCR, além disso, em seu relato não estava descrita a sequência de primer utilizada para detectar o SARS-CoV-2. Ademais, não há dados sobre a carga viral no início e nos dias seguintes nos grupos controles e de tratamento. Para a validação da carga viral, usou-se microscopia eletrônica e nenhum exame de imagem. Ao que se refere à análise estatística do estudo, os autores não ajustaram as variáveis idade e estágio da doença e há inconsistências quanto aos critérios de elegibilidade nos grupos estudados. Nessa reanálise do estudo de Gautret (2020), por intenção de tratar, incluindo os dados de perda de acompanhamento, também não foi encontrada diferença significativa para o desfecho de cura virológica entre os grupos. Portanto neste estudo, a partir dos dados de Gautret (2020), os autores concluem que a hidroxicloroquina não demonstrou efeito na diminuição da carga viral de SARS-CoV-2.[3]

DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação metodológica de análise post hoc de ensaio clínico. A partir de uma leitura crítica, observa-se que, embora a análise dos autores tenha sido realizada de forma profunda a partir dos dados do primeiro estudo clínico realizado, eles trazem poucos estudos clínicos como referência na literatura. As fragilidades apontadas sobre o delineamento e a metodologia do estudo pelos autores são relevantes e pertinentes, inviabilizando a tomada de decisão a partir dos resultados do estudo de Gautret (2020).

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo de prontuários de pacientes internados em um hospital chinês, que foram alocados em dois grupos: tratados e não tratados com plasma convalescente. O desfecho primário foi mortalidade e recuperação (alta hospitalar), e o desfecho secundário foi clearance do RNA de SARS-CoV-2. A amostra foi de 21 pacientes, os quais necessitaram de UTI, e 6 deles receberam plasma convalescente. As idades médias dos grupos tratados e controle foram 61,5 e 73 anos, respectivamente. O estudo relata que os grupos foram comparáveis quanto a características clínicas e estratégias de manejo. O volume médio de plasma infundido foi de 300 ml. Não foram observados efeitos adversos imediatos e perceptíveis nas infusões de plasma convalescente. A mortalidade no grupo de tratamento foi de 5/6 e no grupo de controle foi de 14/15 (p = 0,184). Cada grupo teve um paciente recuperado. Todos os 6 pacientes do grupo de tratamento obtiveram depuração viral após transfusões de plasma convalescente, e 100% (5/5) e 21,4% (3/14) dos pacientes fatais apresentaram SARS-CoV-2 indetectável antes do óbito nos grupos de tratamento e controle, respectivamente (p = 0,005). Além disso, o período de sobrevivência do grupo de tratamento foi maior que o grupo controle (p = 0,029). No presente estudo, os autores indicam que o tratamento com plasma convalescente contribui para a descontinuação do derramamento de SARS-CoV-2 e maior duração da sobrevida em pacientes com insuficiência respiratória devido a COVID-19. No entanto, o tratamento com plasma convalescente não foi capaz de reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 em estágio crítico.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 9/11 critérios, indicando qualidade metodológica moderada. Os grupos não eram similares em tamanho amostral nem em idade, o que é um importante fator de confundimento. Ademais, as estratégias para lidar com os fatores de confundimento não foram relatadas. A principal limitação do estudo é que o grupo de intervenção (plasma convalescente) teve apenas 6 pacientes, e 5 deles vieram a óbito. Sendo assim, o poder estatístico foi baixo.

INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA (IECA) E BLOQUEADOR DE RECEPTOR (BRA) DE ANGIOTENSINA

CASO-CONTROLE \ *CHINA*

Foram analisados pacientes com COVID-19, que faziam uso de IECA e BRA e que não fazia uso desses medicamentos de forma a investigar seus desfechos clínicos e características epidemiológicas. Dessa forma, 462 pacientes com COVID-19 foram alocados: grupo hipertenso (n=126) e grupo não hipertenso (n=125). Além disso, pacientes com COVID-19 e hipertensão foram alocados em dois subgrupos: 43 no subgrupo BRA/IECA e 83 no subgrupo não BRA/ IECA (usavam outros anti-hipertensivos). Os controles foram os pacientes com COVID-19 sem hipertensão preexistente (n = 336). Comparado com o grupo hipertenso, o grupo sem hipertensão teve menos casos de doença crítica (14 [11,2%]) e menos mortes (8 [6,4%]), mas essa diferença não é estatisticamente significativa. Além disso, dentro do grupo hipertenso, os pacientes em uso de BRA/IECA apresentaram uma proporção marginalmente menor de pacientes críticos (9,3% [4 de 43] *vs.* 22,9% [19 de 83]; p = 0,061) e menor taxa de mortalidade (4,7% [dois de 43] *vs.* 13,3% [11 de 83]; p = 0,283) do que os que não tomam BRA/IECA, embora essas diferenças não tenham significância estatística. Comparado com controles sem hipertensão, os pacientes com hipertensão e COVID-19 apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta (10,3% [13 de 126]) *vs.* 6,4 [oito de 125]) e maior incidência de casos críticos (18,3% [23 de 126]) *vs.* 11.2 [14 de 125]), mas essas diferenças não atingiram significância estatística. Portanto, comparou-se a frequência de uso de BRA/IECA em pacientes com hipertensão e COVID-19 com aqueles pacientes hipertensos admitidos no Hospital antes da emergência da COVID-19 e descobriu-se que a frequência não era estatisticamente diferente (34% [43 de 126] *vs.* 35,4 % [688 de 1942]; p = 0,797). A principal descoberta é que, sem aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com BRA/IECA foi superior a outro tratamento anti-hipertensivo na redução dos níveis de proteína C reativa e procalcitonina em pacientes com COVID-19 e hipertensão preexistente. Portanto, os resultados forneceram evidência de que a hipertensão é um fator de risco crítico para o mau prognóstico de pacientes com COVID-19. No entanto, o tratamento com BRA/IECA não representava um risco adicional para a infecção por SARS-CoV-2 nesse estudo.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 10/10 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. O estudo poderia ter maior tamanho amostral para maior poder estatístico, porém oferece uma valiosa contribuição para a discussão sobre a influência do uso de IECA/ BRA no prognóstico de pacientes hipertensos com COVID-19.

CEFTRIAXONA, LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Foi realizado relato de caso de paciente de 21 anos de idade, usuário de drogas e tabagista, que buscou atendimento hospitalar no 3º dia de início dos sintomas, atendendo a definição de caso suspeito de COVID-19. O paciente fez uso de Ceftriaxona IV 1g. Foi realizado painel viral, com resultado positivo para vírus parainfluenza 4 e teste de SARS-CoV-2 pendente, recebeu alta com doxiciclina 100 mg, albuterol inalatório e Ibuprofeno 800 mg, se necessário. Três dias depois (6° dia de doença) retornou ao hospital com piora dos sintomas respiratórios, e exame de imagem característico da COVID-19. Foi iniciado Ceftriaxona 2g IV, Azitromicina 500 mg, nebulização com albuterol e Acetaminofeno 1000 mg. O teste para SARS-CoV-2 foi positivo no 2º dia de internação. Foi então iniciado Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra) 400/100 mg e Hidroxicloroquina 400 mg iniciais e demais doses de 200 mg por 4 dias em combinação com Azitromicina 500 mg. Houve melhora clínica, porém, os exames de imagem apresentaram piora nos infiltrados bilaterais. As principais conclusões dos autores se referem a dificuldade de diferenciação e identificação de outra infecção concomitante com o SARS-CoV-2.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o artigo atendeu 8/8 critérios, demonstrando boa qualidade metodológica. O principal objetivo dos autores foi evidenciar a possibilidade de coinfecção de SARS-CoV-2 e outras doenças, inclusive vírus respiratórios, dificultando o diagnóstico. Vários medicamentos em estudo para tratamento da COVID-19 foram utilizados durante a segunda internação. Apesar da melhora dos sinais clínicos, que pode ser atribuída ao tratamento, relatos de caso não produzem evidências robustas para subsidiar tomada de decisão.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS E REINO UNIDO*

A enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) é o receptor funcional do SARS-CoV-2, o vírus responsável pela pandemia de COVID-19. Estudos pré-clínicos sugeriram que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem aumentar a expressão da ECA2, levantando preocupações sobre sua segurança em pacientes com COVID-19. Até o momento, nenhum estudo avaliou os efeitos dos inibidores do SRAA em pacientes com COVID-19 e os dados disponíveis na literatura são insuficientes para determinar essas observações. No entanto, os autores acreditam que os pacientes que já fazem uso desses medicamentos não devem interromper o tratamento. A interrupção pode resultar em instabilidade clínica e resultados adversos à saúde.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o SRAA e sua potencial influência no agravamento das infecções por SARS-CoV-2. No entanto, a discussão sobre o tema é baseada em dados pré-clínicos, com outros vírus, e hipotéticos.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

A terapia com plasma convalescente pode ser de grande valor no controle da COVID-19, dada a falta de opções preventivas e terapêuticas específicas. Três estudos, totalizando 19 pacientes, avaliaram a resposta clínica da terapia com plasma convalescente em pacientes com COVID-19 grave. No primeiro estudo, quatro de cinco pacientes apresentaram normalização da temperatura corporal em 3 dias. Além disso, com 12 dias, quatro de cinco pacientes tiveram diminuição do escore SOFA (avaliação sequencial de falência de órgãos) e aumento da capacidade respiratória. No segundo estudo, todos os dez pacientes que receberam a terapia com plasma convalescente melhoraram a respiração, reduziram a inflamação pulmonar e a carga viral. Por fim, no terceiro estudo, os quatro pacientes que receberam plasma convalescente se recuperaram da COVID-19. Baseado nessas informações, os autores sugerem que o plasma convalescente é uma terapia promissora para o controle da COVID-19 e que o plasma de doadores deve passar por tecnologias de redução de patógenos para garantir a segurança dos pacientes receptores.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Esse estudo apresenta uma robusta revisão da terapia de plasma convalescente para tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar dos resultados favoráveis à terapia e da indicação dos autores para seu emprego no tratamento da COVID-19, é necessário cautela na interpretação desse resultado, principalmente devido ao tamanho amostral dos estudos apresentados.

REMDESIVIR

PRESS RELEASE \ ESTADO UNIDOS DA AMÉRICA

A empresa de biofarmacologia Gilead Sciences traz, em forma de comunicado, os resultados obtidos do estudo SIMPLE: randomizado, aberto, multicêntrico e em fase 3. Foi avaliada a eficácia e a segurança dessa droga em dois regimes de tratamento: 5 dias e 10 dias em pacientes hospitalizados em estágio grave da doença. Todos os pacientes receberam no primeiro dia 200mg (endovenoso) e foram alocados em 1:1 nos grupos de 5 e de 10 dias de tratamento. Os dois grupos receberam, para uso concomitante, a medicação padrão local (não relatado). O objetivo do estudo é avaliar se, no ciclo de 5 dias de tratamento com remdesivir, os pacientes alcançariam resultados de eficácia semelhantes

aos alcançados no ciclo de 10 dias. Os resultados de eficácia e segurança foram avaliados no 14° dia. No grupo remdesivir por 5 dias: o tempo de melhora clínica foi de 10 dias, 60,0% (120/200) dos pacientes receberam alta hospitalar no 14° dia, 64,5% (129/200) dos pacientes obtiveram recuperação clínica no 14° dia. No grupo de remdesivir por 10 dias: o tempo de melhora clínica foi de 11 dias. 52,3% (103/197) e 53,8% (106/197) obtiveram recuperação clínica no 14°dia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em uma análise exploratória, os autores observaram que, se iniciado o tratamento precocemente, são observados melhores desfechos clínicos. Pacientes que receberam remdesivir dentro de 10 dias após o início dos sintomas obtiveram melhores resultados em comparação aos pacientes que iniciaram tratamento após 10 dias de sintomas. Ao analisar todos os pacientes no dia 14, 62% dos pacientes tratados precocemente, 49 % dos pacientes do grupo de tratados receberam alta hospitalar após os 10 dias de início dos sintomas. Sobre os desfechos de segurança, em ambos os grupos o medicamento foi bem tolerado. Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos: náusea (grupo 5 dias: 10,0%, [20/200] *vs.* grupo 10 dias: 8,6%, [17/197]), insuficiência respiratória aguda (5 dias: 6,0%, [12/200] *vs.* 10 dias: 10,7%, [21/197]). Ao avaliar o total de pacientes do estudo, elevações de grau 3 ou superior da enzima hepática (ALT) ocorreram em 7,3% desses pacientes (28/385) e 3% interromperam o remdesivir devido aos resultados elevados nos testes hepáticos. O estudo demonstra uma eficácia semelhante para os desfechos clínicos (OR = 0,75 [IC 95%: 0,51 - 1,12] no dia 14) nos manejo de 5 e 10 dias de tratamento de Remdesivir. Este medicamento ainda não tem registro em nenhum país e ainda não foi demonstrado ser eficaz para o tratamento da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Uma vez que o documento publicado pela Gilead não se configura em artigo científico, não foi avaliada a sua qualidade metodológica. Não há a descrição sobre: o modo de randomização dos pacientes, a presença ou não de ocultação da alocação, o cegamento dos participantes, profissionais e dos avaliadores de desfecho, ou informação sobre possíveis perdas de dados. Ademais, não há descrição da medicação padrão utilizada nos braços do estudo. É importante salientar que os resultados deste estudo não trazem uma definição sobre a eficácia e a segurança do remdesivir na COVID-19. A primeira fase do estudo SIMPLE ocorreu somente com 397 pacientes em estado grave da doença. A segunda fase desse estudo prevê incluir 5.600 pacientes em ventilação mecânica com o mesmo objetivo da primeira fase. O segundo estudo SIMPLE pretende avaliar a segurança e a eficácia de 5 e 10 dias de remdesivir com pacientes em estágio moderado da COVID-19, em comparação com ao grupo de tratamento padrão.

VITAMINA D

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

A revisão investiga a hipótese de que níveis normais de vitamina D sejam protetivos contra COVID-19 e outras infecções respiratórias agudas. Essa hipótese se baseia no fato de que estudos *in vitro* demonstram que vitamina D está envolvida em respostas imunes de células de organismos

com infecção viral e/ou bacteriana. Os autores não encontraram resultados indicando que baixas concentrações de vitamina D sejam fator de risco para COVID-19. Existem estudos clínicos em andamento que ainda não obtiveram resultados. Por outro lado, os autores verificaram evidências moderadas de que suplementações diárias ou semanais de vitamina D3 podem prevenir outras doenças que geram infecções respiratórias, particularmente em pessoas que apresentam níveis baixos ou muito baixos (até 25 nmol/L). No entanto, estudos de metanálise indicam limitações dessas evidências, uma vez que esses estudos apresentam populações heterogêneas, definições confusas sobre os tipos de infecções respiratórias e associação não linear entre infecções e níveis de vitamina D (casos em que há atribuição de maior risco em <37.5nmol/L, mas detecção de risco também em níveis altos <60nmol/L). Os autores concluem que são necessários estudos clínicos sobre a relação dos níveis de vitamina D e prevenção da COVID-19. Recomenda-se suplementação em pessoas com níveis baixos de vitamina D, de acordo com orientação de especialistas e para manutenção de níveis adequados. Contudo, não é possível concluir que isso previna infecções respiratórias graves.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica permite inferir que o artigo foi claro sobre a pergunta de pesquisa e identificou as bases utilizadas para levantamento dos estudos. Além disso, foram críticos sobre os estudos revisados e fizeram recomendações sobre a utilização de suplementos. Neste contexto, o estudo demonstra boa qualidade metodológica.

RESINIFERATOXINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Síndrome Respiratória Aguda (SARA) é uma das maiores causas de óbitos em acometidos por COVID-19, especialmente em indivíduos acima de 65 anos, motivando a implementação de ventilação mecânica nos pacientes. Os autores hipotetizam que comorbidades, gravidade da doença e eventos fisiológicos subjacentes podem estar relacionados com a expressão da proteína receptora de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1), superexpressa em cenários patológicos virais e indivíduos mais velhos. TRPV1 tem implicação no processo de modulação associado a tempestades de citocinas, processo pró-inflamatório, o que acelera o progresso infeccioso da doença. Lesões pulmonares decorrentes de ventilação mecânica podem ainda potencializar a inflamação no pulmão, deteriorando ainda mais a condição do paciente. Neste sentido, os autores defendem o uso de antagonistas de TRPV1 para reduzir a severidade dos casos de SARA. Para isso, sugerem a administração de resiniferatoxina, agonista super potente do receptor TRPV1. Os autores apontam que há diversos estudos pré-clínicos e clínicos que sugerem eficácia do medicamento e segurança para a melhora de quadros inflamatórios no contexto de síndromes respiratórias.[11]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica permite inferir que o artigo é bem estruturado, comentando claramente os mecanismos de atuação do fármaco e os cenários para sua administração. Ressalta-se, no entanto, que os autores do artigo são funcionários de companhia farmacêutica envolvida na produção e pesquisas com o medicamento proposto, sugerindo possível conflito de interesses.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ SUÍÇA

Nesse estudo, os autores abordam a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, tratamento e medidas de prevenção para infecções por coronavírus em crianças, considerando os medicamentos Interferon alfa-2b, lopinavir/ritonavir, corticosteróides, imunoglobolina, anticorpos monoclonais, inibidores de protease, cloroquina e inibidores da síntese de RNA. Até o momento, a única recomendação para tratamento de crianças com COVID-19 foi publicada pela Escola de Medicina da Universidade de Zhejiang, na qual se sugere o uso da nebulização de interferon alfa-2b, administração oral lopinavir/ritonavir juntamente com corticosteroides e imunoglobulina intravenosa, para casos graves. Vale ressaltar que nenhuma dessas terapias mostrou benefício claro e eficaz no tratamento de outros coronavírus. Uma série de casos que avaliou as características clínicas e epidemiológicas de 34 crianças infectadas com SARS-CoV-2, e apontou que 59% dos pacientes foram tratadas com lopinavir/ritonavir. Anticorpos monoclonais, inibidores de protease, cloroquina e inibidores da síntese de RNA são citados no estudo como potenciais terapias para tratamento da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Apesar da revisão incluir muitas referências, o tópico de tratamento de pacientes pediátricos com COVID-19 é abordado de forma rasa. No único trabalho citado, os autores apresentam apenas o número de pacientes e a porcentagem de uso de uma medicação.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Sivabakya T K, Srinivas G. **Will the antimalarial drug take over to combat COVID-19? Journal of Public Health: From Theory to Practice**. https://doi.org/10.1007/s10389-020-01293-0Z Gesundh Wiss. 29 de abril de 2020;1–4.
2. Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* **Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study**. Engineering, https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
3. Intson K, Kumar S, Botta A, Neckles R, Leung C, Jawaid A. **An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19**. Swiss Med Wkly. 2020 Apr 20;150:w20262. doi: 10.4414/smw.2020.20262. eCollection 2020 Apr 20.
4. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, *et al.* **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients**. J Infect Dis [Internet]. 2020 Apr 29; Available from: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228
5. Guang Y, Zihu T, Ling Z, Min Y, Lang P, Jinjin L, *et al.* **Effects Of ARBs And ACEIs On Virus Infection, Inflammatory Status And Clinical Outcomes In COVID-19 Patients With Hypertension: A Single Center Retrospective Study**. Hypertension [Internet]. 2020 May 1;0(0). Available from: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143
6. Rodriguez JA, Rubio-Gomez H, Roa AA, Miller N, Eckardt PA. **Co-Infection with SARS-COV-2 and Parainfluenza in a young adult patient with pneumonia: Case Report**. IDCases. 1o de janeiro de 2020;20:e00762.
7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19**. N Engl J Med. N Engl J Med 2020; 382:1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760.
8. Browna BL, McCullough J. **Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19**. Transfusion and Apheresis Science, https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790
9. Press Releases-Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. **April 29, 2020 08:35 AM Eastern Daylight Time**. https://www.businesswire.com/news/home/20200429005424/en/
10. Lee J, Hecke O Van, Roberts N. **Vitamin D : A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19**. 2020. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/
11. Nahama A, Ramachandran R, Cisternas AF, Ji H. **The role of afferent pulmonary innervation in ARDS associated with COVID-19 and potential use of resiniferatoxin to improve prognosis of patients in advanced disease state: A review**. Med Drug Discov [Internet]. 2020;5:100033. Available from: https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100033
12. Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in Children Including COVID-19**. Pediatr Infect Dis J 2020;39:355–368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660
13. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (4 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 01/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04372017/ EUA	Antimaláricos	Hidroxicloroquina como profilaxia pós exposição	vitamina D	Ainda não recrutando	01/05/2020	Sanford Health
2	NCT04371640/ EUA	Imunossupressor	Sirolimus	Placebo	Recrutando	01/05/2020	Walter K. Kraft; Thomas Jefferson University
3	NCT04371926/ EUA	Antimaláricos	Hidroxicloroquina como profilaxia	Tratamento se necessário	Ainda não recrutando	01/05/2020	Texas Cardiac Arrhythmia Research Foundation
4	NCT04370782/ EUA	Antimaláricos; Suplemento de dieta; Antibiótico sistêmico simples; Tetraciclina	Hidroxicloroquina + Zinco + Azitromicina	Hidroxicloroquina + Zinco + Doxiciclina	Ainda não recrutando	01/05/2020	St. Francis Hospital, New York
5	NCT04371822/ Egito	Produto biológico	Sn-protoporfirina IX (SnPPIX)	Tetranafil-porfirina sulfonada	Ainda não recrutando	01/05/2020	Kafrelsheikh University
6	NCT04372186/ País não declarado	Produto biológico	Tocilizumabe	Placebo	Ainda não recrutando	01/05/2020	Genentech, Inc.
7	NCT04372082/ França	Antimaláricos; Anti-hipertensivos; Anti-helmíntico	Hidroxicloroquina; Associação de diltiazem e niclosamide	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/05/2020	University Hospital, Lille
8	NCT04371406/ França	Antimaláricos; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Zinco	Ainda não recrutando	01/05/2020	Assistance Publique-Hospitaux de Paris
9	NCT04371952/ França	Tetraciclina	Doxiciclina	Placebo	Ainda não recrutando	01/05/2020	Nantes University Hospital
10	NCT04371107/ França	Antibiótico sistêmico simples	Azitromicina	Tratamento se necessário	Ainda não recrutando	01/05/2020	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens
11	NCT04371601/ China	Antivirótico; Terapia celular	Oseltamivir; hormônios; terapia com oxigênio; células tronco mesenquimais	Oseltamivir; hormônios; terapia com oxigênio	Ativo, não recrutando	01/05/2020	Fuzhou General Hospital
12	NCT04371978/ Israel	Antidiabético	Linagliptina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/05/2020	Rabin Medical Center

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 01/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
13	NCT04370834/ EUA	Produto biológico	Tocilizumabe	Sem comparador	Ainda não recrutando	01/05/2020	National Cancer Institute (NCI)
14	NCT04371393/ EUA	Terapia celular	Remestemcel (células-tronco mesenquimais)	Placebo	Ainda não recrutando	01/05/2020	Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Mesoblast, Inc.
15	NCT04371523/ Canada	Antimaláricos	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	01/05/2020	St. Joseph's Healthcare Hamilton
16	NCT04371367/ França	Produto biológico	Avdoralimab	Placebo	Recrutando	01/05/2020	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Innate Pharma

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.